

LA FARMACOGENOMICA Y EL CAMINO HACIA LA MEDICINA PERSONALIZADA

WALDO H. BELLOSO¹, MARIA A. REDAL²¹Sección Farmacología Clínica, y Departamento de Farmacología y Toxicología, Instituto Universitario, Escuela de Medicina;²Unidad de Medicina Molecular y Genómica, Instituto de Ciencias Básicas y Medicina Experimental, y Departamento de Biología Celular y Molecular, Instituto Universitario Escuela de Medicina, Hospital Italiano de Buenos Aires

Resumen La variabilidad interindividual de la respuesta a fármacos reconoce a los aspectos genéticos como su principal explicación. El estudio de polimorfismos asociados con una alteración de la actividad o expresión de las proteínas que metabolizan, transportan o son blancos de acción de drogas, constituye la base de la farmacogenómica. Si bien se encuentra en sus etapas iniciales de desarrollo, en varias áreas terapéuticas el análisis farmacogenético contribuye significativamente a la selección de drogas y de dosis apropiadas para pacientes individuales, y es ya reconocido y recomendado tanto por sociedades científicas como por agencias regulatorias y organismos de políticas sanitarias. La capacidad de maximizar la eficacia y prevenir efectos adversos de fármacos mediante el estudio genético del huésped abre la puerta para la terapéutica personalizada del futuro.

Palabras clave: farmacogenómica, farmacogenética, polimorfismos, selección de drogas, medicina personalizada

Abstract *Pharmacogenomics and the path towards personalized medicine.* Interindividual variability in the response to drugs is primarily explained by genetic factors. The study of polymorphisms associated with abnormal expression or activity of proteins involved in drug metabolism, transport or pharmacological activity constitutes the basis of pharmacogenomics. Although still in early phases of development, pharmacogenetic analysis in different therapeutic areas significantly contributes to the selection of drugs and doses for the individual patient and is already recognized and recommended by scientific societies, regulatory agencies and public health organisms. The ability to maximize drug efficacy and prevent adverse effects through the analysis of host genetics paves the way to the personalized therapy of the future.

Key words: pharmacogenomics, pharmacogenetics, polymorphisms, drug selection, personalized medicine

La respuesta al uso de fármacos

"Si no fuera por la gran variabilidad entre individuos, la medicina sería sólo ciencia y no arte" ("The Principles and Practice of Medicine", Sir William Osler, 1892).

La indicación adecuada de medicamentos supone la existencia de un conocimiento farmacológico suficiente y actualizado que sustente la elección del principio activo y su dosis. Sin embargo, aun cuando estas condiciones hubieran sido satisfechas, la respuesta terapéutica rara vez es uniforme. Existe habitualmente una variabilidad poblacional de la respuesta, tanto en la eficacia como en la aparición de efectos secundarios o colaterales, reconocida para la gran mayoría de los fármacos. Esta variabilidad se acepta, en general, como parte del proceso

del uso de medicamentos, aunque sus consecuencias pueden ser en ocasiones peligrosas —en particular para fármacos de rango terapéutico estrecho— o pueden limitar significativamente la utilidad de algunos tratamientos. En cualquier caso, sería siempre deseable que la variabilidad de respuesta pudiera reducirse al mínimo, tendiendo a que la prescripción de medicamentos resulte en un proceso de efecto predecible.

La primera fuente de variabilidad en el largo camino entre la prescripción y el efecto farmacológico es la selección apropiada del medicamento. De acuerdo a la definición de la Organización Mundial de la Salud, la prescripción apropiada implica no solamente la adecuada selección del fármaco sino también la vía de administración, la dosis y la duración del tratamiento. En segundo lugar, existen una serie de aspectos formales que no tienen que ver con la variabilidad de la respuesta farmacológica en sí misma, pero contribuyen en gran medida a la variedad de resultados y cuya importancia no puede exagerarse, a saber: la confección de la receta médica, la disponibilidad del producto en la farmacia, la facilidad del proceso de dispensación, y la comprensión y cumpli-

Recibido: 30-X-2009

Aceptado: 28-I-2010

Dirección postal: Dr. Waldo H. Belloso, Sección Farmacología Clínica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Gascón 450, 1181 Buenos Aires, Argentina

Fax: (54-11) 4959-0393

e-mail: waldo.belloso@HIBA.org.ar

miento de la indicación por parte del paciente. Ningún ajuste fino de la indicación farmacológica tendrá sentido si existen obstáculos insalvables para que el paciente reciba el fármaco de la manera prescrita (Tabla 1).

Una vez que el fármaco ha ingresado efectivamente en el organismo, tienen lugar una serie de procesos farmacológicos (farmacocinéticos y farmacodinámicos) intrínsecos a cada prescripción particular que determinarán en qué medida el principio activo llega a la biofase e interactúa con su receptor para desencadenar una respuesta. La medida en que cada uno de estos procesos ocurre en un individuo constituye la tercera fuente de variabilidad de la respuesta terapéutica. La secuencia de uniones con transportadores específicos y con enzimas biotransformadoras, cuya expresión no es uniforme en la población, determina la aparición de modificaciones en la respuesta hasta este momento aceptadas como inevitables, pero cuyo conocimiento brinda el sustento para avanzar en el sentido de la medicina "personalizada".

La mayoría de los fármacos –con excepción de los de uso tópico o los administrados por vía parenteral– sufren un proceso de absorción limitado por la disolución del compuesto, la superficie disponible y la capacidad de atravesar membranas. La absorción de la mayoría de los fármacos depende de un mecanismo de difusión pasiva, por lo que este paso farmacocinético constituye una fuente relativamente menor de variabilidad. Sin embargo, algunas drogas son absorbidas a través de transportadores específicos de expresión variable –como por ejemplo, el sistema ABC1–; y por otro lado, el mecanismo de eliminación presistémica ("efecto de primer paso") condiciona significativamente la magnitud de la absorción de fármacos liposolubles, que son sustratos de isoenzimas metabolizadoras.

La mayor variabilidad farmacológica intrínseca ocurre a nivel de la biotransformación de las drogas, que tiene lugar primariamente en el hígado. Los fármacos que sufren un proceso de metabolismo –el cual, en la

mayor parte de los casos conduce a la formación de compuestos inactivos y más polares, que pueden ser más fácilmente excretados del organismo– interactúan con enzimas específicas, cuya expresión y actividad presenta una importante variabilidad interindividual. En particular, las reacciones de óxido-reducción e hidrólisis (antes conocidas como reacciones de Fase I), que se desarrollan a través del sistema microsomal hepático, son las sujetas a mayor variación en su expresión y funcionalidad, la cual depende en alguna medida de la edad, el sexo y la presencia de enfermedades asociadas, pero fundamentalmente depende de la variabilidad genética¹.

La excreción de fármacos tiene lugar a través de mecanismos relativamente inespecíficos –filtración glomerular– o específicos como la secreción tubular a través de transportadores (tales como el transportador de aniones orgánicos, OAT y el de cationes orgánicos, OCT), cuya expresión variable responde a razones genéticas. Por último, la unión entre el fármaco y su receptor (o su sitio de respuesta, habitualmente proteico) depende de la medida en que esta proteína se encuentre expresada en la biofase.

Vogel fue el primero en utilizar el término "farmacogenética" en 1959, y posteriormente en 1962, Kalow lo definió como el estudio de la herencia relacionada a la respuesta a drogas².

De la farmacogenética a la farmacogenómica

Desde hace aproximadamente un siglo se conocen ejemplos de variabilidad genética de la expresión de enzimas que pueden condicionar la acción o la toxicidad de un fármaco³. El déficit de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) asociado al cromosoma X y su relación con la toxicidad hematológica de la primaquina, y la existencia de "acetiladores rápidos y lentos" en relación a la actividad de la N-acetiltransferasa 2 (NAT-2) para la isoniacida, pueden ser considerados como los precursores del estudio farmacogenético⁴. Sin embargo, la expansión de este tipo de análisis, en la práctica se vio rápidamente limitada porque para la mayoría de los fármacos no existe una sola fuente de variabilidad intrínseca –y por ello, el impacto de la variación genética de una sola enzima sobre la amplitud del efecto es, en general, modesto– sino que existe una multiplicidad de pasos potencialmente variables que contribuyen, cada uno en distinta medida, a explicar las distintas posibilidades del resultado.

La identificación de la variabilidad genética con potencial impacto sobre todos los pasos secuenciales en el camino farmacocinético-farmacodinámico de una droga es una tarea compleja que requiere en general un trabajo coordinado de colaboración, en la búsqueda de la prescripción adecuada a las características particulares de cada individuo^{5, 6}.

TABLA 1.– Factores intrínsecos y extrínsecos que afectan la exposición y respuesta a fármacos

Intrínsecos	Extrínsecos
Edad	Disponibilidad del fármaco
Etnia	Factores ambientales
Sexo	Reglamentaciones
Disfunción orgánica	Prescripción médica
Enfermedades	Tabaquismo
Embarazo/lactancia	Uso de alcohol
Genéticos	Interacciones farmacológicas
Otros	Otros

Polimorfismos genéticos

La variabilidad de la expresión de los transportadores, las enzimas metabolizadoras o los receptores, es multifactorial, pero depende principalmente –como ya se refirió– de factores genéticos⁷.

Entre estos factores hereditarios existen distintos tipos de variantes genéticas posibles –tales como deleciones, inserciones o multiplicaciones– que pueden involucrar porciones relativamente extensas del ADN celular, aunque las más frecuentes y blanco habitual de los análisis farmacogenéticos son los polimorfismos de nucleótido único (*Single Nucleotide Polymorphism*, o SNP). La secuenciación del genoma humano ha permitido establecer que existen más de 10 millones de SNPs, sitios específicos en los que existe un cambio de la secuencia de nucleótidos, entre los cuales sólo una ínfima minoría parece tener algún tipo de impacto en la cinética o la dinámica de las drogas. De esta forma, las etapas del estudio farmacogenómico pueden ir desde el aspecto puramente genético hacia la identificación de aquellos SNPs con impacto clínico, o bien en sentido inverso, estableciendo las secuencias específicas de nucleótidos, a partir del reconocimiento de individuos con comportamientos particulares en relación al metabolismo de fármacos^{8, 9}. Los genes que codifican las proteínas metabolizadoras, transportadores o receptores pueden presentar distintas variantes alélicas, algunas de las cuales demuestran un impacto concreto sobre la magnitud de la expresión de sus productos¹⁰.

Se considera que un gen es polimórfico cuando presenta variaciones en su secuencia y estas variantes tienen una frecuencia mayor al 1% en la población. En general estas variantes se encuentran asociadas a una expresión deficitaria –o en la minoría de los casos una sobreexpresión– de la enzima, transportador o receptor correspondiente.

En estos casos, el estudio de los polimorfismos permitiría predecir el comportamiento particular del proceso farmacológico involucrado, caracterizando al individuo –en el caso más común, de las enzimas de biotransformación– como metabolizador lento (*Poor Metabolizer*, PM), metabolizador normal, rápido o ultrarrápido¹¹. La modificación consecuente de la dosis o del intervalo interdosis que permita conseguir el rango deseado de concentración plasmática del fármaco y evitar así la sobredosificación en metabolizadores lentos y las dosis subterapéuticas en metabolizadores rápidos o ultrarrápidos –en los casos de biotransformación a productos inactivos– es uno de los objetivos principales de la prescripción individualizada.

Lógicamente, para el caso menos frecuente de las prodrogas que requieren algún paso metabólico para su

transformación en compuestos activos –tales como codeína, tramadol, tamoxifeno y clopidogrel entre otras–, los metabolizadores ultrarrápidos deberían recibir menores dosis y aquellos individuos deficitarios en enzimas metabolizadoras deberían preferiblemente recibir fármacos alternativos^{12, 13}.

Por el momento, el estado del conocimiento se restringe primariamente a disminuir el riesgo de toxicidades y usos innecesarios de drogas, en lo que algunos autores han denominado la “farmacogenética de seguridad”¹⁴.

Principales isoenzimas codificadas por genes polimórficos

En la transición entre la farmacogenética y la farmacogenómica, una de las áreas que recibió mayor atención ha sido el complejo microsomal hepático del citocromo P450, debido a su importancia relativa como vehículo de eliminación de drogas, dado que cerca del 80% de los fármacos más prescritos son sustratos de isoenzimas de este complejo, varias de las cuales son reconocidamente polimórficas¹⁵.

Más recientemente se ha focalizado la atención no solamente en enzimas metabolizadoras sino también en los polimorfismos de los sistemas de transporte facilitado de membrana.

Enzimas metabolizadoras

Con la importante excepción de CYP3A4, la mayoría de las isoenzimas del sistema microsomal hepático se encuentran codificadas por genes polimórficos, y la variabilidad de su expresión se asocia con un impacto clínico reconocido. En las Tablas 2 y 3 se presentan los principales polimorfismos, sustratos y aplicaciones potenciales del análisis de enzimas metabolizadoras responsables de reacciones de Fase I y Fase II, respectivamente.

Transportadores

El análisis de polimorfismos de proteínas transportadoras se encuentra en una etapa inicial de su desarrollo, aunque existe consenso en la gran magnitud de su impacto potencial. A diferencia de lo que ocurre con isoenzimas metabólicas, el estudio de los transportadores se ve limitado por la escasez de sustratos e inhibidores específicos, y por la ausencia de parámetros farmacocinéticos que reflejen de manera adecuada la funcionalidad de estos compuestos. En la Tabla 4 se ofrecen ejemplos del impacto del estudio farmacogenético de transportadores.

TABLA 2.– Farmacogenética de enzimas metabolizadoras de Fase I

Enzima	Polimorfismos más significativos y sus efectos	Sustratos farmacológicos	Impacto potencial
CYP450-1A2-	*1 Efecto: marcada disminución de la actividad ¹⁶ .	Cafeína, teofilina, R-warfarina, <i>antidepresivos tricíclicos</i> clozapina, olanzapina, carbamazepina, haloperidol, fluvoxamina, tacrina, ondansetrón, naproxeno, mexiletina, diltiazem, propranolol, verapamilo, rifampicina	<ul style="list-style-type: none"> - Principal isoenzima involucrada en el metabolismo de metilxantinas¹⁷. - Mayor riesgo de infarto de miocardio en consumidores de café¹⁸. - Mayor riesgo de toxicidad por psicofármacos menos dependientes de otras isoenzimas para su metabolismo¹⁹.
CYP450-2B6-	*6,*11,*15,*18,*28 Efecto: Marcada disminución de la actividad *4 Efecto: Aumento de la actividad ²⁰ .	Bupropión, metadona, meperidina, mefenitoína, ketamina, ciclofosfamida, ifosfamida, efavirenz, nevirapina, artemisinina, ketamina	<ul style="list-style-type: none"> - Mayor riesgo de toxicidad neurológica por efavirenz²¹⁻²³. - En fumadores: mayores síntomas de recaídas y abstinencia luego del tratamiento con bupropion²⁴.
CYP450-2C8-	*2, *3, *4 Efecto: marcada disminución de la actividad	<i>Glitazonas (antidiabéticos)</i> repaglinida, amiodarona, amodiaquina, cloroquina, paclitaxel, ácido retinoico	<ul style="list-style-type: none"> - Disminución significativa de la hidroxilación del paclitaxel. - Mayor metabolismo de rosiglitazona y repaglinida. Consecuencias funcionales de polimorfismos aún no bien conocidas²⁵.
CYP450-2C9-	*2, *3 Efecto: marcada disminución de la actividad	<i>Anticoagulantes orales, antiinflamatorios no esteroideos, bloqueantes del receptor de angiotensina, hipoglucemiantes</i> amitriptilina, rosiglitazona, celecoxib, fluoxetina, fenitoína, fenobarbital, tamoxifeno, ciclofosfamida	<ul style="list-style-type: none"> - Mayor riesgo de toxicidad por anticoagulantes dicumarínicos (sobreaticoagulación y sangrado), y posiblemente también con hipoglucemiantes³². (Se han propuesto algoritmos que incluyen la información genética, demográfica y ambiental para la identificación de la dosis inicial)³⁴. - Mayor riesgo de toxicidad por antiinflamatorios no esteroideos que utilizan primariamente esta vía metabólica³⁵.
CYP450-2C19-	*2, *3,*4, *6 Efecto: marcada disminución de la actividad ³⁶⁻³⁷ *17 Efecto: marcado aumento de la actividad ⁽⁵⁸⁾	<i>Bloqueantes de la bomba de protones antiepilépticos</i> , amitriptilina, ciclofosfamida, carisoprodol, citalopram, clomipramina, nelfinavir, primidona, progesterona, proguanil, propranolol, tenipósido, R-warfarina, sertralina	<ul style="list-style-type: none"> - Mayor riesgo de intolerancia a citalopram, escitalopram y sertralina. - Aumento de respuesta terapéutica de la erradicación de <i>H. pylori</i> y en la enfermedad por reflujo gastroesofágico - Menores respuestas a regímenes con talidomida³⁹. - Mayor riesgo de reestenosis de <i>stents</i> vasculares en pacientes tratados con clopidogrel^{40, 41}.
CYP450-2D6-	*3,*4,*5,*6,*8,*14 Efecto: actividad nula *9,*10,*17 Efecto: actividad disminuida *35 Efecto: aumento de actividad	<i>Antidepresivos, antipsicóticos, β-bloqueantes, opiáceos</i> , flecaína, encainida, mexiletina, propafenona, odansetrón, tropisetron, metoclopramida, tamoxifeno, clorfeniramina	<ul style="list-style-type: none"> - Marcada intolerancia a los antidepresivos tricíclicos y a venlafaxina⁴⁴. - Mayores efectos adversos a antipsicóticos en PM⁴⁵. - Incremento de concentraciones plasmáticas y posiblemente un mayor descenso de la tensión arterial y bradicardia con bloqueantes beta-adrenérgicos^{47, 48}. - Activación de codeína y tramadol. - La eficacia y la frecuencia de efectos adversos del tamoxifeno en el tratamiento del cáncer de mama guardan relación con la actividad de esta isoenzima⁴⁹.
CYP450-2E1-	*1 Efecto: menor actividad enzimática	<i>Anestésicos</i> , isoniacida, paracetamol, anilina, benceno, cloroxazona, etanol, teofilina (8-oh)	<ul style="list-style-type: none"> - Vía metabólica primaria de la mayoría de los anestésicos generales. - Vía metabólica secundaria de la isoniacida. Junto con el análisis de polimorfismos de NAT2 permitiría identificar individuos con mayor riesgo de hepatotoxicidad⁵².
CYP450-3A5-	*3, *6 Efecto: disminución de actividad ⁵³ .	Alprazolam, tacrolimus, verapamilo, saquinavir	<ul style="list-style-type: none"> - Menor respuesta potencial a tacrolimus y verapamilo⁵⁵.
Alcohol deshidrogenasa (ADH)	1B*2, 1C*1 Efecto: incremento del metabolismo a acetaldehído ⁵⁶ .	Alcohol	<ul style="list-style-type: none"> - Mayor probabilidad de síntomas desagradables secundarios a la ingesta alcohólica. - La ausencia de estos alelos podría asociarse a mayor riesgo de consumo excesivo de alcohol y de alcoholismo⁵⁸.

TABLA 3.– Farmacogenética de enzimas metabolizadoras de Fase II y otras moléculas

Enzima	Polimorfismos más significativos y sus efectos	Sustratos farmacológicos	Impacto potencial
N-acetil transferasa 2 -NAT2-	*5 ABC,*6AB, 2*7AB, 2*14AB Efecto: marcada disminución de la actividad	Isoniacida	- Mayor riesgo de hepatotoxicidad con isoniacida ^{4, 59} .
Glu-6-fosfato deshidrogenasa -G6PDH-	Múltiples polimorfismos	Primaquina	- Mayor riesgo de toxicidad secundaria al desarrollo de metabolitos reactivos electrofílicos.
Tiopurina S-metiltransferasa -TMPT-	*2, *3C, *3B y *3A Efecto: baja expresión	6-mercaptopurina, 6-tioguanina azatioprina	- Mayor riesgo de toxicidad hematológica por tiopurinas. Formalmente recomendado en el prospecto ⁶¹⁻⁶³ .
Dihidropirimidina deshidrogenasa -DPD-	Múltiples polimorfismos. Efecto: baja expresión	5-fluorouracilo, capecitabina	- Aparición de efectos adversos graves (particularmente neurológicos) de 5-FU y capecitabina ⁶⁴ .
Uridin difosfato-glucuronil transferasa 1A1 -UGT1A1-	*28 Efecto: marcada disminución de la actividad (118,119).	Irinotecan, paracetamol, gemfibrozil, ezetimibe, etopósido, atazanavir, indinavir	- Responsable de la glucuronidación del irinotecan a su metabolito SN-38. Fenotipo PM asociado a mayor riesgo de toxicidad hematológica grave ⁶⁷⁻⁶⁹ .
HLA	B*5701 ⁷⁰	Abacavir	- Predice aparición de hipersensibilidad. Recomendado en prospecto y guías de tratamiento antirretroviral ⁷² .

Blancos de acción de drogas

A diferencia de la evaluación de los determinantes genéticos de enzimas biotransformadoras y proteínas de transporte que constituyen vías comunes para distintos tipos de fármacos, el estudio de polimorfismos en genes que regulan la expresión de sitios de acción de fármacos es potencialmente tan diverso como las familias de fármacos disponibles. Existen múltiples desarrollos orientados a predecir la acción farmacológica de drogas o sus efectos adversos. Algunos de los principales ejemplos se incluyen en la Tabla 5.

Limitaciones de la farmacogenómica

En las fases del desarrollo de drogas, el acento está colocado en la obtención de resultados poblacionales, y es mínima la información obtenida sobre diferencias individuales en la respuesta terapéutica en toda la etapa previa a la comercialización⁸⁸. Más allá del desarrollo de subestudios en poblaciones con alguna característica demográfica particular, hace muy poco tiempo que la

agencia regulatoria de los EE.UU. (FDA) ha comenzado a requerir información sobre vías metabólicas específicas e isoenzimas involucradas en procesos farmacocinéticos para la aprobación final de nuevos fármacos. Esta información ha comenzado recientemente a incluirse de manera obligatoria en los prospectos de los productos, y aún es difícil evaluar su impacto. En alguna medida, la obligatoriedad de presentación de los datos genéticos podría determinar una limitación del mercado de un fármaco a través de la recomendación de exclusión de una subpoblación específica de pacientes.

Como en otras áreas de la ciencia, se ha cuestionado el valor de las asociaciones informadas entre variantes genéticas y distintos desenlaces clínicos en función del tamaño del efecto. Muchos estudios farmacogenómicos presentan valores de *RR* de alrededor de 1.5, lo cual indudablemente condiciona el poder estadístico del resultado informado⁸⁹. En este sentido es fundamental propiciar la replicación de las evaluaciones farmacogenómicas en distintas poblaciones, idealmente sobre mayor número de casos para disminuir así las posibilidades de errores de tipo I.

TABLA 4.– Farmacogenética de enzimas transportadoras

Enzima	Polimorfismos más significativos y sus efectos	Sustratos farmacológicos	Impacto potencial
Cassete de unión a ATP Tipo B1-Glucoproteína P-ABC-PgP-	Más de 50 Efecto: reducción de la expresión de PGP	Atorvastatina Simvastatina Digoxina	- Reducción de la absorción y flujo de diversas sustancias a nivel biliar, intestinal, renal, barrera hematoencefálica y materno-fetal ⁷³ . - Podría contribuir a la mejor dosificación de algunas de las estatinas más liposolubles y a la prevención de la toxicidad dosis-dependiente ⁷⁵ .
Polipéptido transportador de aniones orgánicos-OATP1B1	Asn130Asp. Efecto: mayor actividad Val174Ala. Efecto: baja actividad	Aniones orgánicos	- Identificación de individuos con menor respuesta a estatinas, metotrexate, repaglinida, rifampicina, etc.
Proteína de resistencia a múltiples drogas 1 -MRP1/ABCC1-	2965G>A Efecto: menor capacidad de transporte	Etopósido, topotecan doxorubicina, vincristina, conjugados con glutatión	- Escaso impacto funcional
-MRP2/ABCC2-	C3972T, G1249A, C24T Efecto: disminución de la expresión enzimática	Metotrexato, etopósido, vincristina, doxorubicina, cisplatino, ampicilina, conjugados con glucurónico de diclofenac, paracetamol, telmisartan	- Implicada en la excreción de drogas en el canalículo biliar y en el transporte de drogas en el túbulo proximal renal. - Mayor riesgo de nefrotoxicidad por sobredosis de metotrexato ⁷⁹ . - Variante C24T podría estar asociada a mayor riesgo de nefrotoxicidad por tenofovir.
-MRP4/ABCC4-	T4131G, C669T Efecto: menor expresión enzimática	Tenofovir, adefovir	- Mayor riesgo de nefrotoxicidad por tenofovir.

Por otra parte, como se ha mencionado, la complejidad de las interacciones multigénicas y la influencia del ambiente muchas veces hace difícil trasladar los hallazgos farmacogenómicos a la práctica clínica. Para ello debe combinarse el análisis genético con estudios de investigación que incluyan desenlaces fenotípicos relevantes, lo cual se encuentra aún en etapas embrionarias del desarrollo. Quién o quienes deberían afrontar el costo de este tipo de estudios clínicos, al igual que el costo final de los estudios farmacogenómicos, es aún un tema de debate⁹⁰.

Por otro lado, si bien los ensayos clínicos constituyen la mayor prueba de evidencia en la práctica clínica actual, sus limitaciones en el plano individual –el plano en que se desarrolla la farmacogenómica– permiten cuestionar su necesidad *sine qua non* como paso previo a la aceptación y recomendación de un estudio farmacoge-

nético. Cuál es la fuerza de evidencia necesaria para traccionar el avance en esta área –ensayos clínicos orientados a eficacia, ensayos orientados a toxicidad, estudios observacionales de asociación, modelos matemáticos basados en parámetros farmacométricos– forma parte de otra importante controversia actual.

Se acepta que el resultado de costo-efectividad de los análisis genéticos depende principalmente de la ventana terapéutica y de la magnitud de la variabilidad interindividual de la respuesta a un fármaco⁹¹. En este sentido, la selección de los escenarios con mayor impacto potencial es un aspecto crucial para la aceptación progresiva de la práctica y su eventual cobertura económica.

La integración efectiva de la información farmacogenética en la práctica médica requerirá también un esfuerzo educativo muy significativo orientado a los profesionales de la salud. Por el momento, el contenido

TABLA 5.– Farmacogenética de blancos de acción farmacológica (ejemplos)

Enzima	Polimorfismos más significativos y sus efectos	Sustratos farmacológicos	Impacto potencial
Vitamina K Epóxido reductasa - VKORC1-	Haplotipo A Haplotipo no A	Warfarina Acenocumarol	- El polimorfismo de VKORC1 complementa al CYP2C9 en la identificación de mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas con el uso de warfarina y acenocumarol.
Factor V	La variante Leiden presenta la sustitución Arg560Glu.	Estrógenos, tamoxifeno, Raloxifeno	- Mayor riesgo de trombosis secundaria a fármacos. Uso aún no difundido en terapéutica ⁸¹ .
Receptores adrenérgicos β_1 y β_2 ADRB1 ADRB2	ADRB1:Ser49Gly. Efecto: mayor "down-regulation" inducido por agonista Arg389Gly. Efecto: aumento de 4 veces en la señal de transducción a la proteína Gs. ADRB2: Gly16Arg, Gln27Glu Efecto: mayor "down-regulation".	Agonistas β -adrenérgicos Bloqueantes β -adrenérgicos	- Posible asociación con la eficacia del tratamiento con beta bloqueantes en insuficiencia cardíaca y a la mortalidad a 3 años luego de un evento coronario agudo ⁸³ . - Variantes alélicas asociadas a mayor respuesta al uso de beta-bloqueantes en hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca.
Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico HER2	Ile655Val Efecto: Sobreexpresión de la proteína.	Trastuzumab	- La utilización del fármaco se restringe a la población con cáncer de mama con sobreexpresión de HER2 ⁸⁴ .
K-RAS	Mutación del exón 2, codón 12 y 13.	Cetuximab	- Menor respuesta terapéutica al uso de cetuximab en cáncer colorrectal ⁸⁵ .
Transportador de serotonina -SERT/SCLGA4	Repeticiones en tándem: Variante larga (L) Variante corta (S)	Inhibidores de la recaptación de serotonina	- Menor respuesta y mayor riesgo de agitación e insomnio secundarios al uso de fluoxetina en individuos S/S. - Mayor respuesta a fluvoxamina en individuos L/L ⁸⁶⁻⁸⁷ .

curricular sobre farmacogenómica en la educación médica de pregrado es mínimo, al igual que la oferta de cursos o seminarios de posgrado. La familiaridad con los análisis genéticos es un claro condicionante de su aplicación rutinaria⁹².

Algunos autores han advertido acerca de la necesidad de proteger a las distintas comunidades (en particular a algunos grupos étnicos) de potenciales acciones discriminatorias secundarias a resultados de estudios farmacogenéticos y farmacogenómicos⁹³. Si bien el mantenimiento de la confidencialidad es un aspecto esencial al igual que con la manipulación de cualquier dato sensible de los pacientes, las implicancias del conocimiento farmacogenómico deberán ser primordialmente individua-

les más que poblacionales, y en cualquier caso los beneficios tanto personales como para la comunidad parecen exceder largamente los posibles riesgos⁹⁵.

Futuras direcciones

Es claro que si el objetivo final es la obtención del mayor rédito terapéutico del uso de drogas, el conocimiento de la variabilidad interindividual en la respuesta a fármacos constituye un aspecto fundamental en el camino a seguir. La evidencia existente indica que en una proporción significativa de pacientes (entre el 30 y el 60%), varias clases farmacológicas de importancia muestran au-

sencia de eficacia clínica, lo que resulta no sólo en una falla terapéutica sino también en la generación de costos innecesarios⁹⁶. El desarrollo de una terapéutica “personalizada” dependerá de la identificación de todos los factores que afectan la exposición, eficacia y toxicidad de los fármacos, entre los cuales la farmacogenómica es tal vez el más importante pero sólo uno de ellos⁹⁷. En este sentido, no debe verse a la farmacogenómica como un fin en sí mismo sino como una herramienta en pos de un objetivo terapéutico. El nuevo paradigma de la terapia individualizada debe combinar la información molecular (genética), no genética, demográfica y la observación clínica para definir el mejor tratamiento para un paciente tanto en la selección de fármacos como en su dosificación, con el objetivo de optimizar su experiencia terapéutica.

Aún con las limitaciones propias de un desarrollo relativamente reciente, la interpretación general –compartida por especialistas, sociedades científicas y organismos oficiales y agencias regulatorias– es que la farmacogenómica es un instrumento útil para la identificación de las drogas y las dosis más beneficiosas para un paciente, minimizar la exposición a tratamientos inefectivos, reducir reacciones adversas y mejorar la eficiencia del sistema de salud.

El senado de EE.UU. ha propuesto recientemente la creación de un modelo colaborativo orientado al desarrollo de un sistema de prescripción genómica (*Genomic Prescribing System*, o GPS), demostrando el interés estratégico en recorrer el camino hacia la “medicina personalizada”^{98, 99}. Asimismo, en distintos medios gráficos, tanto de acceso general como especializados, se anticipó la disponibilidad generalizada de la farmacogenómica como un mecanismo revolucionario de prescripción para la segunda década del siglo¹⁰⁰.

Es difícil predecir hoy el alcance futuro de la farmacogenómica, pero indudablemente con la disponibilidad de cada uno de los análisis que contribuyan a maximizar la eficacia y evitar efectos secundarios de las drogas que prescribimos, nos habremos acercado un poco más a la antigua premisa médica de tratar pacientes en lugar de enfermedades.

Bibliografía

1. Brockmüller J, Tzvetkov MV. Pharmacogenetics: data, concepts and tools to improve drug discovery and drug treatment. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64: 133-57.
2. Kalow W. Pharmacogenetics. Heredity and the response to drugs. London: Saunders Company, 1962.
3. Garrod AE. The incidence of alkaptonuria: a study in chemical individuality. *Lancet* 1902; 2: 1616-20.
4. Evans DA, Manley KA. Genetic control of isoniazide metabolism in man. *Br Med J* 1960; 2: 485-91.
5. Giacomini KM, Brett CM, Altman RB, et al. The Pharmacogenetics Research Network: from SNP discovery to clinical drug response. *Nature* 2007; 81: 328-45.
6. Wijnen PAHM, Op Den Buijsch RAM, Drent M, et al. Review article: the prevalence and clinical relevance of cytochrome P450 polymorphisms. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 211-9.
7. Kalow W. Pharmacogenetics, pharmacogenomics and pharmacobiology. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 70: 1-4.
8. The International HapMap Consortium. A haplotype map of the human genome. *Nature* 2005; 437: 1299-320.
9. Redon R, Ishikawa S, Fitch KR, et al. Global variation in copy number in the human genome. *Nature* 2006; 80: 444-54.
10. Leucuta SE, Vlase L. Pharmacokinetics and metabolic drug interactions. *Curr Clin Pharmacol* 2006; 1: 5-20.
11. Lynch T, Price A. The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions and adverse effects. *Am Fam Physician* 2007; 76: 391-6.
12. Kirchheiner J, Schmidt H, Tzvetkov M, et al. Pharmacokinetics of codeine and its metabolite morphine in ultra-rapid metabolizers due to CYP2D6 duplication. *Pharmacogenomics J* 2007; 7: 257-65.
13. Schroth W, Goetz MP, Hamann U, et al. Association between CYP2D6 polymorphisms and outcomes among women with early stage breast cancer treated with tamoxifen. *JAMA* 2009; 302: 1429-36.
14. Roses AD. Pharmacogenetics and drug development: the path to safer and more effective drugs. *Nature Rev* 2004; 5: 645-56.
15. Zanger UM, Turpeinen M, Klein K, et al. Functional pharmacogenetics/genomics of human cytochromes P450 involved in drug biotransformation. *Anal Bioanal Chem* 2008; 392: 1093-108.
16. Sachse C, Brockmüller J, Bauer S, et al. Functional significance of a C to A polymorphism in intron 1 of the cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) gene tested with caffeine. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 47: 445-9.
17. Gu L, González FJ, Kalow W, et al. Biotransformation of caffeine, paraxanthine, theobromine and theophylline by cDNA-expressed human CYP1A2 and CYP2E1. *Pharmacogenetics* 1992; 2: 73-7.
18. Cornelis MC, El-Soheily A, Kabagambe EK, et al. CYP1A2 genotype and risk of myocardial infarction. *JAMA* 2006; 295: 1135-41.
19. Phillips KA, Veenstra DL, Oren E, et al. Potential role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions. A systematic review. *JAMA* 2001; 286: 2270-9.
20. Desta Z, Sausselle T, Ward BA, et al. Impact of CYP2B6 polymorphism on hepatic efavirenz metabolism in vitro. *Pharmacogenomics* 2007; 8: 547-8.
21. Rotger M, Tegude H, Colombo S, et al. Predictive value of known and novel alleles of CYP2B6 for efavirenz plasma concentrations in HIV-infected individuals. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81: 557-66.
22. Arab-Alameddine A, Di Iulio J, Buclin T, et al. The Swiss Cohort Study. Pharmacogenetics-based population pharmacokinetic analysis of efavirenz in HIV-1-infected individuals. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 85: 485-94.
23. Rodriguez-Novoa S, Barreiro P, Rendon A, et al. Influence of 516G>T polymorphisms at the gene encoding CYP2B6 isoenzyme on efavirenz plasma concentrations in HIV-infected subjects. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1358-61.
24. Lerman C, Shields PG, Wileyto EP, et al. Pharmacogenetic investigation of smoking cessation treatment. *Pharmacogenetics* 2002; 12: 627-34.
25. Henningsson A, Marsh S, Loos WJ, et al. Association of CYP2C8, CYP3A4, CYP3A5 and ABCB1 polymorphisms with the pharmacokinetics of paclitaxel. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 8097-104.
26. Kirchheiner J, Brockmüller J, Meinecke I, et al. Impact of CYP2C9 amino acid polymorphisms on glyburide ki-

- netics and on the insulin and glucose response in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 71: 286-96.
27. Holstein A, Plaschke A, Ptak M, et al. Association between CYP2C9 slow metabolizer genotypes and severe hypoglycaemia on medication with sulphonylurea hypoglycaemic agents. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60: 103-6.
 28. Reynolds KK, Valdes R Jr, Hartung BR, et al. Individualizing warfarin therapy. *Personalized Med* 2007; 4: 11-31.
 29. Higashi MK, Veenstra DL, Midori Kondo L, et al. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *JAMA* 2002; 287: 1690-8.
 30. Schwartz UI, Ritchie MD, Bradford Y, et al. Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. *N Engl J Med* 2008; 358: 999:1008.
 31. Sconce EA, Khan TI, Wynne HA, et al. The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen. *Blood* 2005; 106: 2329-33.
 32. Kamali F, Pirmohamed M. The future of pharmacogenetics in oral anticoagulation therapy. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 61: 746-51.
 33. Voora D, Eby C, Linder MW, et al. Prospective dosing of warfarin based on cytochrome P-450 2C9 genotype. *Thromb Haemostasis* 2005; 93: 700-5.
 34. Rodrigues AD. Impact of CYP2C9 genotype on pharmacokinetics: are all cyclooxygenase inhibitors the same? *Drug Metab Disp* 2005; 331: 567-75.
 35. Goldstein JA, Ishikazi T, Chiba K, et al. Frequencies of the defective CYP2C19 alleles responsive for the mephenytoin poor metabolizer phenotype in various Oriental, Caucasian, Saudi Arabian and American Black populations. *Pharmacogenetics* 1997; 7: 59-64.
 36. Sim SC, Risinger C, Dahl ML, Aklillu E, et al. A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to the proton-pump inhibitors and antidepressants. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79: 103-13.
 37. Kawamura M, Ohara S, Koike T, et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism influences the preventive effect of lansoprazole on the recurrence of the erosive reflux esophagitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 222-6.
 38. Kang JM, Kim N, Lee DH, et al. Effect of the CYP2C19 polymorphism on the eradication rate of *Helicobacter pylori* infection by 7-day triple therapy with regular proton pump inhibitor dosage. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 1287-91.
 39. Li Y, Hou J, Jiang H, et al. Polymorphisms of CYP2C19 gene are associated with the efficacy of thalidomide-based regimens in multiple myeloma. *Haematologica* 2007; 92: 1246-9.
 40. Hulot JS, Bura A, Villard E, et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood* 2006; 108: 2244-2247.
 41. Ho PM, Maddox TM, Wang L, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA* 2009; 301: 937-44.
 42. Vandel P, Talon JM, Haffen E, et al. Pharmacogenetics and drug therapy in psychiatry – The role of CYP2D6 polymorphism. *Curr Pharm Des* 2007; 13: 241-50.
 43. Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. *Pharmacogenomics J* 2005; 5: 6-13.
 44. De Leon J, Armstrong SC, Cozza KL. Clinical guidelines for psychiatrists for the use of pharmacogenetic testing for CYP450 2D6 and CYP450 2C19. *Psychosomatics* 2006; 47: 75-85.
 45. Kirchheiner J, Muller G, Meineke I, et al. Effects of polymorphisms in CYP2D6, CYP2C9 and CYP2C19 on trimipramine pharmacokinetics. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23: 459-66.
 46. Andreassen OA, MacEwan T, Gulbrandsen AK, et al. Non-functional CYP2D6 alleles and risk for neuroleptic-induced movement disorders in schizophrenic patients. *Psychopharmacology (Berl)* 1997; 131: 174-9.
 47. Bijl MJ, Visser LE, van Schaik RHN, et al. Genetic variation in the CYP2D6 gene is associated with a lower heart rate and blood pressure in α -blocker users. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 85: 45-50.
 48. Kirchheiner J, Heesch C, Bauer S, et al. Impact of the ultrarapid metabolizer genotype of cytochrome P450 2D6 on metoprolol pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 76: 302-12.
 49. Goetz MP, et al. The impact of cytochrome P450 2D6 metabolism in women receiving adjuvant tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 101: 113-21.
 50. Goetz MP, Kamal A, Ames MM. Tamoxifen pharmacogenomics: the role of CYP2D6 as a predictor of drug response. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83: 160-3.
 51. Borges S, et al. Quantitative effect of CYP2D6 genotype and inhibitors on tamoxifen metabolism: implication for optimization of breast cancer treatment. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80: 61-74.
 52. Vuilleumier N, Rossier MF, Chiappe A, et al. CYP2E1 genotype and isoniazid-induced hepatotoxicity in patients treated for latent tuberculosis. *Eur J Clin Pharm* 2006; 62: 423-9.
 53. Kuehl P, Zhang J, Lin Y, et al. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. *Nat Genet* 2001; 27: 383-91.
 54. Vaarala MH, Mattila H, Ohtonen P, et al. The interaction of CYP3A5 polymorphisms along the androgen metabolism pathway in prostate cancer. *Int J Cancer* 2008; 122: 2511-16.
 55. Park JY, Kim AH, Park PW, et al. Effect of the CYP3A5*3 genotype on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of apizolam in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79: 590-9.
 56. Jörnvall H, Höög JO, Persson B, et al. Pharmacogenetics of the alcohol dehydrogenase system. *Pharmacology* 2000; 61: 184-91.
 57. Bosron WF, Li TK. Genetic polymorphisms of human liver alcohol and aldehyde dehydrogenases, and their relationship to alcohol metabolism and alcoholism. *Hepatology* 1986; 6: 502-6.
 58. Tolstrup JS, Nordestgaard BG, Rasmussen S, et al. Alcoholism and alcohol drinking habits predicted from alcohol dehydrogenase genes. *Pharmacogenomics J* 2008; 8: 220-7.
 59. Blum M, Grant DM, Mc Bride W, et al. Human arylamine N-acetyltransferase genes: isolation, chromosomal localization and functional expression. *DNA Cell Biol* 1990; 9: 193-203.
 60. Cascorbi I, Drakoulis N, Brockmöller J, et al. Arylamine N-acetyltransferase (NAT2) mutations and their allelic linkage in unrelated caucasian individuals: correlation with phenotypic activity. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 581-92.
 61. Weinshilboum RM, Sladek SL. Mercaptopurine pharmacogenetics: monogenic inheritance of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity. *Am J Hum Genet* 1980; 32: 651-62.
 62. Haga SB, Thummel KE, Burke W. Adding pharmacoge-

- netic information to drug labels: lessons learned. *Pharma-cogenet Genomics*, 2006; 16: 847-54.
63. Woelderink A, Ibarreta D, Hopkins MM, et al. The current clinical practice of pharmacogenetic testing in Europe: TMPT and HER2 as case studies. *Pharmacogenomics J* 2006; 6: 3-7.
 64. Harris BE, Carpenter JT, Diasio RB. Severe 5-fluorouracil toxicity secondary to dihidropirimidine dehydrogenase deficiency. A potentially more common pharmacogenetic syndrome. *Cancer* 1991; 68: 499-501.
 65. Ezzeldin HH, Lee AM, Mattison LK, et al. Methylation of the DPYD promoter: an alternative mechanism for dihidropirimidine dehydrogenase deficiency in cancer patients. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 8699-705.
 66. Marcuello E, Altés A, Menoyo A, et al. UGT1A1 gene variations and irinotecan treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2004; 1-5.
 67. Bosma PJ, Chowdhury JR, Bakker C, et al. The genetic basis of the reduced expression of UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333: 1171-5.
 68. Hoskins JM, Goldberg RM, Qu P, et al. UGT1A1*28 genotype and irinotecan-induced neutropenia: dose matters. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1290-5.
 69. Rodriguez-Novoa S, Barreiro P, Jimenez-Nacher I, et al. Overview of the pharmacogenetics of HIV therapy. *Pharmacogenomics J* 2006; 6: 234-45.
 70. Phillips EJ. Genetic screening to prevent abacavir hypersensitivity reaction: are we there yet? *Clin Infect Dis* 2006; 43: 103-5.
 71. Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. PREDICT-1 Study Team. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008; 358: 568-79.
 72. Hughes DA, Vilar FJ, Ward CC, et al. Cost-effectiveness analysis of HLA B*5701 genotyping in preventing abacavir hypersensitivity. *Pharmacogenetics* 2004; 14: 335-42.
 73. Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80: 565-81.
 74. Vickers S, Duncan CA, Chen IW, et al. Metabolic disposition studies on simvastatin, a cholesterol-lowering prodrug. *Drug Metab Dispos* 1990; 18: 138-45.
 75. Hochman JH, Pudvah N, Qiu J, et al. Interactions of human P-glycoprotein with simvastatin, simvastatin acid, and atorvastatin. *Pharm Res* 2004; 21: 1686-91.
 76. Leschziner GD, Andrew T, Pirmohamed M, et al. ABCB1 genotype and PGP expression, function and therapeutic drug response: a critical review and recommendations for future research. *Pharmacogenomics J* 2007; 7: 154-79.
 77. Fanta S, Niemi M, Jönsson S, et al. Pharmacogenetics of cyclosporine in children suggests an age-dependent influence of ABCB1 polymorphisms. *Pharmacogenet genomics* 2008; 18: 77-90.
 78. Chinn LW, Kroetz DL. ABCB1 pharmacogenetics: progress, pitfalls and promise. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81: 265-9.
 79. Suzuki H, Sugiyama Y. Single nucleotide polymorphisms in multidrug resistance associated protein 2 (MRP2/ABCC2): its impact on drug disposition. *Adv Drug Deliv* 2002; 54: 1311-31.
 80. Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF, et al. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *N Engl J Med* 2005; 352: 2285-93.
 81. Vandenbroucke JP, van der Meer MJ, Helmerhorst FM, et al. Factor V Leiden: should we screen oral contraceptive users and pregnant women? *Br Med J* 1996; 313: 1127-30.
 82. Contopoulos-Ioannidis DG, Kouri I, Ioannidis JPA. Pharmacogenetics of the response to Beta2-agonist drugs: A systematic overview of the field. *Pharmacoeconomics* 2007; 8: 933-58.
 83. Lanfear DE, Jones PG, Marsh S, et al. β_2 -adrenergic receptor genotype and survival among patients receiving β -blocker therapy after an acute coronary syndrome. *JAMA* 2005; 294: 1526-33.
 84. Mariani G, Fasolo A, De Benedictis E, et al. Trastuzumab as adjuvant systemic therapy for HER2-positive breast cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2009; 6: 93-104.
 85. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al. *K-ras* mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 1757-65.
 86. Perlis RH, Mischoulon D, Smoller JW, et al. Serotonin transporter polymorphisms and adverse effects with fluoxetine treatment. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 879-83.
 87. Zhou SF, Di YM, Chan E, et al. Clinical pharmacogenetics and potential application in personalized medicine. *Curr Drug Metab* 2008; 9: 738-84.
 88. U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and research. Guidance for Industry: International Conference on Harmonisation document ICH-E4, Dose-response information to support drug registration. En: <http://www.fda.gov/cder/guidance/iche4.pdf> (November 1994); consultado el 20/06/2009.
 89. Ioannidis JP. Genetic associations: False or true? *Trends Mol Med* 2003; 9: 135-8.
 90. Relling MV, Hoffman JM. Should pharmacogenomic studies be required for new drug approval? *Clin Pharmacol Ther* 2007; 82: 425-8.
 91. Webster A, Martin P, Lewis G, et al. Integrating pharmacogenetics into society: in search of a model. *Nature Rev* 2004; 5: 663-9.
 92. Feero WG, Guttmacher AE, Collins FS. The genome gets personal-almost. *JAMA* 2009; 299:1351-2.
 93. Weijer C, Miller PB. Protecting communities in pharmacogenetic and pharmacogenomic research. *Pharmacogenomics J* 2004; 4: 9-16.
 94. Lindpaintner K. Pharmacogenetics and the future of medical practice. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54: 221-30.
 95. Noah L. The coming pharmacogenomics revolution: tailoring drugs to fit patients' genetic profiles. *Jurimetrics* 2002; 43: 1-28.
 96. Piquette-Miller M, Grant DM. The art and science of personalized medicine. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 8: 311-5.
 97. Huang SM, Temple R. Is this the drug or dose for you?: Impact and consideration of ethnic factors in global drug development, regulatory review and clinical practice. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 84: 287-94.
 98. US Department of Health and Human Services. Report of the Secretary's Advisory Committee on Genetics, Health and Society. Realizing the potential of pharmacogenomics. Opportunities and Challenges. En: http://www4.od.nih.gov/oba/SACGHS/reports/sacghs_pgx_report.pdf (May 2008); consultado 27/06/2009.
 99. Ratain MJ. Personalized medicine: building the GPS to take us there. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 82: 321-3.
 100. Collins FS, Mc Kusick VA. Implications of the human genome project for medical science. *JAMA* 2001; 285: 540-4.